proLékaře.cz | 9.5.2025

Inhibítor SGLT2 kanagliflozín: komplexný účinok v liečbe diabetes mellitus 2. typu

The SGLT2 inhibitor canagliflozin: complex effect in the therapy of type 2 diabetes mellitus

Zbynek Schroner
Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

✉ **doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.** | zbynek.schroner@gmail.com
Doručené do redakcie | Received 21. 10. 2023

Úvod

Kanagliflozín patrí do triedy zástupcov SGLT2-inhibítorov (SGLT2i). Ponúka komplex trojitej ochrany: okrem toho, že účinne kontroluje glykémiu, znižuje aj riziko kardiovaskulárnych (KV) udalostí, a tiež poskytuje nefroprotektívny efekt u pacientov s chronickou obličkovou chorobou (CHOCH) a súčasne prítomným ochorením diabetes mellitus 2. typu (DM2T) [1–3].

Prehľad štúdiami potvrdených účinkov a mechanizmov účinku kanagliflozínu:

- priemerne znižuje HbA_{1c} o 0,73 % DCCT, telesnú hmotnosť o 3,3 kg, systolický tlak krvi o 3,5 mm Hg a diastolický tlak krvi o 1,8 mm Hg (dávka 100 mg denne oproti placebu, v 52 týždni liečby pacientov s DM2T a KV-rizikom) [4]
- zníženie renálneho prahu pre glukózu (Glc) 60 mg/dl a zvýšenie denného vylučovania Glc 77–119 g; a zdraví jedinci; b pri dávke 600 mg [5]
- kanagliflozín má hemodynamické účinky, ktoré sú väčšie ako účinky klasických diuretík
- zníženie krvného tlaku, hemodynamický prínos a zníženie tuhosti artérií môže viesť k zníženiu pracovnej záťaže srdca
- úbytok hmotnosti a zníženie krvného tlaku priaznivo ovplyvňujú mieru KV-rizika
- kanagliflozín zvyšuje sekréciu glukagónu, ktorý následne zvyšuje tvorbu ketolátok – výkonnejšieho zdroja energie, čo môže viesť k zlepšeniu výkonnosti srdca
- vylučovanie glukózy z tela nezávislé od inzulínu znižuje zápal a glukotoxicitu, čo môže prispievať ku KV-ochrane

Uvedené vlastnosti a parametre kanagliflozínu boli dokumentované v nasledujúcich štúdiách: Programy CANVAS [3] (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) a CANVAS-R (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study – Renal) – dokázali znížené riziko KV-udalostí v zmysle poklesu výskytu primárneho kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE (t.j. výskyt nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody a smrti z KV-príčin) o 14 %, pokles relatívneho rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 33 % a pokles relatívneho rizika zhoršenia obličkových funkcií (definované ako progresia albuminúrie, 40 % redukcia eGFR, transplantácia obličky alebo smrť z renálnych príčin) o 39 % oproti placebu.

Štúdia primárne zameraná na renálne ukazovatele u pacientov s diagnostikovaným renálnym ochorením a DM2T prebehla pod názvom CREDENCE [6] (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation study). Primárny kompozitný renálny výsledok tejto štúdie zahŕňal: zdvojnásobnenie hladiny kreatinínu v sére trvajúcej aspoň 30 dní, terminálne zlyhanie obličiek (liečba dialýzou aspoň 30 dní, transplantácia obličiek alebo eGFR <15/ml/min), úmrtie z KV alebo renálnych príčin). Kanagliflozín znížil riziko primárneho renálneho výsledku o 30 % v porovnaní s placebom (43,2 prípadov na 1 000 pacientorokov vs 61,2 prípadov na 1 000 pacientorokov). Kanagliflozín signifikantne znížil všetky zložky primárneho výsledku v porovnaní s placebom (terminálne zlyhanie obličiek o 32 %, zdvojnásobnenie hladiny kreatinínu v sére o 40 %, mortalitu z KV-príčin o 22 %) [2]. Na základe údajov získaných z tejto štúdii je zaujímavá predikcia miery poklesu eGFR kanagliflozínom aktívne liečenej skupiny oproti placebovej skupine u pacientov s eGFR v rozmedzí 50–60 ml/min/1,73 m^2 (priemerný vek 63 rokov), ktorá ukazuje oddialenie potreby hemodialýzy o 12,95 rokov [7]. V období pandémie COVID-19 štúdie doplnilo vir-

proLékaře.cz | 9.5.2025

tuálne, randomizované, placebom kontrované sledovanie CHIEF-HF [8]. Kanagliflozín oproti placebu signifikantne zlepšil symptómy a kvalitu života pacientom diabetikom aj nediabetikom s chronickým srdcovým zlyhaním s redukovanou, aj so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (použitý dotazník KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) s pretrvávaním po celú dobu 3-mesačného sledovania.

Pozícia kanagliflozínu v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Aktuálne terapeutické odporúčania EASD/ADA pre liečbu DM2T [9] odporúčajú ~~pre~~ SGLT2i (aj kanagliflozín u pacientov s DM2T) a agonistov GLP1-receptorov (GLP-RA) u pacientov s aterosklerotickým cievnym postihnutím alebo s vysokým rizikom aterosklerotického cievneho postihnutia, u pacientov so srdcovým zlyhaním alebo anamnézou srdcového zlyhania, alebo pacientov s chronickým obličkovým ochorením, dokonca odporúčajú použiť tieto skupiny farmák ako prvú voľbu liečby.

Kanagliflozín sa podľa aktuálne platného SPC používa na liečbu DM2T v monoterapii (len pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu) alebo v kombinácii s inými antidiabetickými preparátmi [10]. Liečba kanagliflozínom je vhodná aj u pacientov DM2T bez dokázaných KV a renálnych komorbidít, hlavne v prípadoch, v ktorých sa chceme vyvarovať rizika hypoglykémie a rizika prírastku telesnej hmotnosti. Na druhej strane KV-udalosti a obličkové zlyhanie predstavujú najčastejšiu príčinu smrti pacientov s DM2T, preto preukázaná komplexná KV a renálna ochrana kanagliflozínom znamená významnú pridanú hodnotu liečby pacientom s DM2T.

Literatúra

1. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(9): 691–704. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(18)30141–4>.

2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.

3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.

4. Lavelle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. Diabetologia 2013; 56(12): 2582–2592. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–013–3039–1>.

5. Sha S, Devineni D, Ghosh A et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. Diabetes Obes Metab 2011; 13(7): 669–672. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463–1326.2011.01406.x>.

6. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B et al. [CREDENCE study investigators]. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. Am J Nephrol 2017; 46(6): 462–472. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000484633>.

7. Durkin M, Blais J. Linear Projection of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline with Canagliflozin and Implications for Dialysis Utilization and Cost in Diabetic Nephropathy. Diabetes Ther 2021; 12(2): 499–508. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–020–00953–4>.

8. Spertus JA, Birmingham MC, Butler J et al. Novel Trial Design: CHIEF-HF. Circ Heart Fail 2021; 14(3): e007767. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007767>. Erratum in: Circ Heart Fail 2021; 14(4): e000068. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HHF.0000000000000068>.

9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2022; 45(11): 2753–2786. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci22–0034>.

10. Invokana. Skrátená informácia o prípravku (SPC). Dostupné z WWW: <http://www.sukl.sk>.